

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



(19)

(11) Publication number:

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **08260683**(51) Intl. Cl.: **A61K 38/26 A61K 31/195**(22) Application date: **01.10.96**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **21.04.98**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **NISSHIN FLOUR MIL**(72) Inventor: **SASAKI KAZUYUKI
HAYAKAWA TORU**

(74) Representative:

**(54) TREATING MEDICINE
FOR DIGESTIVE ORGAN
DISEASE**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine which promotes the multiplication of gastrointestinal mucosa and can display excellent effect for treatment of digestive organ diseases, for example, for recovery of gastrointestinal injury, by using glicentin and glutamine (derivative) in combination.

SOLUTION: This medicine contains (A) glicentin and (B) glutamine (derivative) as an active ingredient. As glutamine derivatives in the ingredient B, an acylglutamine (preferably acetylglutamine), a dipeptide or a tripeptide containing glutamine and an oligopeptide containing glutamine (preferably wheat protein) are preferable. By this active ingredient, safe and objective effects are

IT treatment of lactic acid stinging in volunteers was studied.
2490-97-3

(topical cosmetic or pharmaceutical compns. comprising anti-stinging effective amt. of amino acid)

L24 ANSWER 9 OF 57 HCAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS

AN 1998:785535 HCAPLUS

DN 130:54699

TI Clear gel formulation for use in transparent candles

IN Spaulding, Laura A.

PA The Noville Corporation, USA

SO U.S., 9 pp.

CODEN: USXXAM

DT Patent

LA English

FAN.CNT 1

PATENT NO. KIND DATE

APPLICATION NO. DATE

PI US 5843194 A 19981201 US 1997-901449 19970728

AB The present invention is directed to transparent candle compns., and methods of prepn. thereof, comprised of a clear gel obtained by combining a liq. base material of a hydrogenated polyolefin, a gelling agent, and, optionally, a gel enhancing agent to produce either a pourable or non-pourable gel. As a representative example of the invention, the transparent candle compn. is a clear gel obtained from hydrogenated polyisobutene that has a repeating unit having the chem. structure of -[CH₂C(CH₃)(CH₃)]_n-, in which the hydrogenated polyisobutene is comprised of a mixt. of higher viscosity component having an av. no. of repeating units wherein n is .apprx.23 and a lower viscosity component having an av. no. of repeating units wherein n is 6-8, the gelling agent is N-acyl glutamic acid diamide, and addnl. components may include isostearyl alc., di-Me isosorbide and/or 12-hydroxystearic acid or derivs. thereof, or addnl. components may include Bu stearate.

IT 2490-97-3

(clear gel formulation for use in transparent candles)

RE.CNT 14

RE

- (1) Anon; WO 8800603 1988 HCAPLUS
- (3) Deslauriers; US 5221534 1993 HCAPLUS
- (4) Duling; US 3630697 1971 HCAPLUS
- (6) Felton; US 3615289 1971 HCAPLUS
- (8) Hofrichter; US 5429816 1995 HCAPLUS

ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

L24 ANSWER 10 OF 57 HCAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS

AN 1998:239530 HCAPLUS

DN 129:597

TI Amino acid and peptide therapeutic agents for digestive organ diseases

IN Sasaki, Kazuyuki; Hayakawa, Susumu

PA Nissin Flour Milling Co., Ltd., Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 6 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

FAN.CNT 1

PATENT NO. KIND DATE

APPLICATION NO. DATE

PI JP 10101576 A2 19980421 JP 1996-260683 19961001

AB The therapeutic agents contain glicentin (I) and Gln (glutamine derivs.) as active ingredients. The agents are useful for treatment of digestive

Need to order

File 05/16

tract diseases such as ulcerative or inflammatory digestive tract
diseases, congenital or acquired digestion disorders, mucous membrane
permeation disorders, digestive tract damage caused by digestive tract
removal, radiation, drugs, or parenteral nutrition. Concomitant
administration of I and Gln showed synergistic inhibition of
methotrexate-induced decreases in the wts. of the ileum and jejunum in
male SD rats. Formulation examples of tablets, injections, and infusions
are given.

IT 2490-97-3

(glicentin and Gln (derivs.) for treatment of digestive organ diseases)

L24 ANSWER 11 OF 57 HCAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS

AN 1998:126209 HCAPLUS

DN 128:145174

TI Deodorant compositions containing acylglutamines or
carbamoylalkanecarboxylic acids.

IN Acuna, Gonzalo; Frater, Georg; Gygax, Peter

PA Givaudan-Roure (International) S.A., Switz.

SO Eur. Pat. Appl., 11 pp.

CODEN: EPXXDW

DT Patent

LA English

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	EP 815833	A2	19980107	EP 1997-109895	19970618
	EP 815833	A3	19980527		
	R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LI, NL, FI				
	US 5925339	A	19990720	US 1997-879239	19970619
	AU 9726172	A1	19980115	AU 1997-26172	19970620
	AU 714144	B2	19991223		
	CA 2208615	AA	19971224	CA 1997-2208615	19970623
	JP 10067628	A2	19980310	JP 1997-166181	19970623
	BR 9703688	A	19980901	BR 1997-3688	19970624
	US 6150542	A	20001121	US 1999-291025	19990413
PRAI	EP 1996-110149	A	19960624		
	US 1997-879239	A3	19970619		

OS MARPAT 128:145174

AB The invention relates to agents preventing the formation of human malodor. In particular, the invention relates to the use of several classes of compds. which can act as such agents in cosmetic products, such as deodorants and antiperspirants. These compds. are normally odorless or nearly so, but upon contacting the skin, e.g., in skin care or in personal care compns., they prevent malodor. The compds. under consideration are acylglutamines and carbamoylalkanecarboxylic acids. Thus, N-tert-butyloxycarbonylglutamine was prep'd. by the acylation of L-glutamine with di-tert-Bu dicarbonate in dioxane. Thus, an antiperspirant stick contained stearyl alc. 17.0, castor wax 3.0, talc 5.0, aluminum zirconium tetrachlorohydrate 20.0, acylglutamine 1.0, fragrance 1.0 and Dimethicone Dow-245 to 100% by wt.

IT 2490-97-3 202340-06-5 202340-34-9

202340-35-0

(deodorant compns. contg. acylglutamines or
carbamoylalkanecarboxylates)

L24 ANSWER 12 OF 57 HCAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS

AN 1997:772300 HCAPLUS

DN 128:18696

TI L-Glutamine therapy for sickle cell diseases and thalassemia

IN Niihara, Yukako; Zerez, Charles R.; Tanaka, Kouichi R.

N/A

(18)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-101576

(43)公開日 平成10年(1998)4月21日

(51)Int.Cl^b

A 61 K 38/26
31/195
38/00

識別記号

ACJ
ACL

F I

A 61 K 37/28
31/195
37/18

ACJ
ACL

審査請求 未請求 請求項の数 7 OL (全 6 頁)

(21)出願番号

特願平8-260683

(22)出願日

平成8年(1996)10月1日

(71)出願人 000226998

日清製粉株式会社
東京都中央区日本橋小網町19番12号

(72)発明者 佐々木 一幸

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社創薬研究所内

(72)発明者 早川 亨

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社創薬研究所内

(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

(54)【発明の名称】 消化器疾患治療剤

(57)【要約】

【課題】 消化器疾患治療剤及び消化器粘膜の増殖を促進させる薬剤の提供。

【解決手段】 本発明の消化器疾患治療剤および消化器粘膜の増殖を促進させる薬剤は、(a)グリセンチンおよび(b)グルタミンまたはグルタミン誘導体を有効成分として含有するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) グリセンチンおよび(b) グルタミンまたはグルタミン誘導体を有効成分として含有する消化器疾患治療剤。

【請求項2】 グルタミン誘導体が、アシルグルタミン、グルタミン含有ジーもしくはトリーベプチド、またはグルタミン含有オリゴペプチドである、請求項1の消化器疾患治療剤。

【請求項3】 アシルグルタミンがアセチルグルタミンである請求項2記載の消化器疾患治療剤。

【請求項4】 グルタミン含有ジーベプチドがL-アラニル-L-グルタミン、L-グルタミル-L-アラニン、グリシル-L-グルタミン、L-グルタミル-L-グリシン、L-グルタミル-L-グルタミンである請求項2記載の消化器疾患治療剤。

【請求項5】 グルタミン含有オリゴペプチドが、小麦蛋白質を酵素的に加水分解して得られたものである請求項2記載の消化器疾患治療剤。

【請求項6】 消化器疾患が、潰瘍性もしくは炎症性消化器疾患、および先天的もしくは後天的消化吸收障害、または粘膜透過性の異常に起因する消化器疾患である、請求項2記載の消化器疾患治療剤。

【請求項7】 後天的消化吸收障害が、消化管切除、放射線障害、薬剤障害に基づく消化管の損傷によるものであるか、または経靜脈栄養法もしくは経管栄養法に伴うものである、請求項6記載の消化器疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、(a) グリセンチンおよび(b) グルタミンまたはグルタミン誘導体を有効成分として含有する消化器疾患治療剤、並びに(a) グリセンチンおよび(b) グルタミンまたはグルタミン誘導体を投与することによって消化器粘膜の増殖を促進させることによる消化器疾患治療剤としてのグリセンチンおよびグルタミンまたはグルタミン誘導体の利用に関する。また消化管内容物の移動を遅延させることにより胃腸運動の症状を改善または治療を促進するための消化管疾患治療剤としての(a) グリセンチンおよび(b) グルタミンまたはグルタミン誘導体の利用に関する。

【0002】

【従来の技術】エンテログルカゴンの一つであって69個のアミノ酸残基を有するペプチドであるグリセンチンは、本発明者らによって、消化器疾患治療剤および消化器粘膜の増殖を促進させる薬剤として有用であることが見いだされており、特開平7-223967号公報に開示されている。

【0003】また、飢餓、外科的侵襲時などのストレス下では腸管におけるグルタミンの需要が増大し、外部からグルタミンを与えないとき、筋肉組織の分解によりグルタミンが供給されて全身的グルタミン不足を生じ、つい

には腸内膣毛萎縮を招來し、腸管の機能が低下することが知られている。そして消化管の創傷、消化管粘膜の萎縮、消化管機能障害などの治療及び予防のためにグルタミンの importance が明らかにされており、グルタミンおよびグルタミンのジペプチドを含有するアミノ酸輸液が特開平3-264525号公報に、経口栄養剤としてのグルタミン含量の高いペプチド組成物が特開平5-236909号公報に、グルタミンまたはグルタミン同等物と成長ホルモン、インシュリン様成長因子などを組み合わせたものを投与することからなる消化管吸収を増大させる方法が特表平7-501796号公報に、グルタミン、短または中鎖脂肪酸および成長ホルモンなどからなる組成物を投与する腸粘膜の機能不全または疾患の治療方法が特表平6-500109号公報に記載されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記したようにグリセンチンが消化器疾患治療剤および消化器粘膜の増殖を促進させる薬剤として有用であることおよび消化管の創傷、消化管粘膜の萎縮、消化管機能障害などの治療及び予防のためにグルタミンまたはグルタミン誘導体が有用であることは知られているが、それぞれグリセンチン製剤、またはグルタミン製剤として個別的に使用するために研究、開発されたものであって、それぞれの製剤は単独使用され、そしてそれによってそれぞれの製剤から期待される薬効を達成するに止まるものであった。しかしながら、現代社会の複雑化、緊張の増大、医療の高度化などの種々の要因から消化器疾患の原因はより多岐化し、また治療法の複雑化によって消化器疾患の治療に用いられる治療剤について、より高度の治療効果の期待できるものが求められ、しかも安全性が一段と重視されるようになって、既存の安全性については確認済みである製剤であって、しかもこれらの製剤の単独使用によっては達成することができなかつた顕著な効果が達成しうる薬剤の開発が求められるところである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記した課題を解決すべく鋭意研究の結果、予想外にも(a) グリセンチンと(b) グルタミンまたはグルタミン誘導体の両者を組み合わせて用いると、グリセンチンまたはグルタミンもしくはグルタミン誘導体を単独で用いた場合に比較して消化管粘膜の増殖を促進、消化管の損傷の回復などの消化器疾患の治療に顕著な効果が得られることを見いだして本発明を完成させたのである。

【0006】

すなわち本発明は、(a) グリセンチンおよび(b) グルタミンまたはグルタミン誘導体を有効成分として含有する消化器疾患治療剤に関するものである。本発明において、グルタミン誘導体には、アシルグルタミン、グルタミン含有ジーもしくはトリーベプチド、またはグルタミン含有オリゴペプチド等が含まれ、そしてこのアシルグルタミンとしては具体的に、アセチ

ルグルタミン、プロパノイルグルタミン、ブタノイルグルタミンなどが挙げられ、グルタミン含有ジーペアチドとしては、L-アラニル-L-グルタミン、L-グルタミル-L-アラニン、L-グリシル-L-グルタミン、L-グルタミル-L-グリシン、L-グルタミル-L-グルタミンなどが挙げられ、また、グルタミン含有トリペアチドとしては、L-グルタミル-L-グルタミル-L-アラニン、L-グルタミル-L-グリシル-L-グルタミン、L-アラニル-L-グルタミル-L-アラニンなどが挙げられる。さらに、グルタミン含有オリゴペアチドの具体例としては、小麦蛋白質を酵素的に加水分解して得られたもの、たとえば本出願人の出願に係る特願平5-61298号(特開平6-245790号公報)に記載された方法によって製造されたもの、すなわち小麦蛋白質をバチルス属細菌の生産するアルカリプロテアーゼを用いてpH 8.0~11.0、温度40~70°Cで5~30時間加水分解して得られるオリゴペアチド混合物を挙げることができる。そしてこのオリゴペアチドにはグルタミンが30重量%以上の量で含まれるものである。

【0007】本発明の消化器疾患治療剤は、種々の消化器疾患、例えば、潰瘍性もしくは炎症性消化器疾患、先天的もしくは後天的消化吸收障害、または粘膜透過性の異常による消化器疾患の治療に用いられるものである。

【0008】ここで述べた消化器の潰瘍性疾患には、消化性潰瘍とびらんや急性潰瘍すなわち急性的な粘膜病変が含まれる。またグリセンチンは腸粘膜の増殖を促進する作用を有し、グルタミンは腸粘膜退化抑制機能を有することから、本発明の消化器疾患治療剤は消化および吸収不全の病態に対する治療および予防、すなわち粘膜萎縮の治療および予防、または消化管組織の発育不全の改善および消化吸收機能の改善に用いることが可能となる。さらには、腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患による粘膜病態の治療や、ダンピング症候群などの治療にも有用である。

【0009】また本発明の消化器疾患治療剤は、消化管切除のような外科的侵襲があった消化管の治癒の促進、例えば外科切除により胃、十二指腸、小腸、または大腸などの消化器組織が減少した場合の治療、放射線によるか薬剤による傷を受けた消化管の損傷の治療、経靜脈栄養法もしくは経管栄養法に伴うものである消化管粘膜萎縮、または後天的消化吸收障害による消化器疾患の治療にも用いられるものである。

【0010】本発明の消化器疾患治療剤の一方の成分のグリセンチンは、投与するべき患者の症状、年齢、性別、体重などによってその投与量を適宜に増減でき、またこの消化器疾患治療剤の投与形態、すなわち、経口投与であるのかまたは非経口投与であるかによっても異なる。通常は成人に対して1日0.05mgないし100m

g、好ましくは1日0.1mgないし20mgのグリセンチンを投与することができる。

【0011】また本発明の消化器疾患治療剤の他の一方の成分である、グルタミンまたはグルタミン誘導体も、投与するべき患者の症状、年齢、性別、体重などによってその投与量を適宜に増減でき、またこの消化器疾患治療剤の投与形態、すなわち、経口投与であるのかまたは非経口投与であるかによっても異なる。通常は成人に対してグルタミンとして1日0.5gないし90g、好ましくは1日3gないし70gの量で投与される。経口投与剤としては、水性もしくは油性溶液、または懸濁液、エマルジョン、顆粒剤、錠剤または凍結粉末などの形態で投与することができる。

【0012】本発明の消化器疾患治療剤は上記したように二つの有効成分からなるもので、これらの成分は一つの製剤中に混合された形で通常存在させるものであるが、必ずしも一剤中に混合された形で存在することは必要なく、両者を同時に投与することによっても同様の薬効が奏されるので本発明の消化器疾患治療剤はグリセンチンおよびグルタミンまたはグルタミン誘導体を製剤キットの形で組み合わせた剤形のものであってもよい。すなわちこの場合グリセンチンはグリセンチン製剤として、グルタミンまたはグルタミン誘導体はグルタミン製剤として別々に製剤化されたものであることができ、そして両者は投与形態が同じであるかまたは異なっても良く、両者を経口的に投与するか、非経口的に投与するか、または片方を経口的にそして他の片方を非経口的に投与することもできる。

【0013】本発明のグリセンチンを含有する消化管疾患治療剤は、上記したようにグリセンチンがポリペプチドであることから、これを経口的に投与する場合には、胃内で直接作用させる場合を除き、胃内における酸による変性、および消化による分解、変性によってその活性の低下が考えられるので、腸溶性コーティングによる腸管内における有効成分の放出を考慮することが好ましい。従って本発明の消化管疾患治療剤を経口投与する場合については公知の腸溶性コーティング剤によってコーティングすることが好ましい。このように胃において直接的に胃粘膜に作用させる場合を除き、腸溶性のコーティングが施された本発明の消化管疾患治療剤は、腸管内において初めて有効成分が放出され、腸粘膜に作用することになる。

【0014】この腸溶性剤を製造するためのコーティング剤としては、この技術分野で普通に知られたものが利用可能であって、合成高分子化合物、例えばポリアクリレートを主成分とするオイドラギット、半合成高分子化合物例えばセルロースアセテートフタレート、天然物例えはシェラックなどを用いることができる。しかしながら、非経口投与による投与手段が、変性または分解をうけることなくグリセンチンを人体に投与する手段として

好ましい。この非経口投与には、皮下注射、静脈注射、筋肉注射、腹腔内注射または輸液と共に投与する方法、および経管、経腸投与による方法がある。

【0015】本発明において用いるグリセンチンは次のアミノ酸配列で示される。

Arg-Ser-Leu-Gln-Asp-Thr-Glu-Glu-Lys-Ser-Arg-Ser-Ph
e-Ser-Ala-Ser-Gln-Ala-Asp-Pro-Leu-Ser-Asp-Pro-Asp-
Gln-Met-Asn-Glu-Asp-Lys-Arg-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Ph
e-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-
Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Lys-Ar
g-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala

【0016】またN-末端にメチオニンの付加したグリセンチンも同様に本発明において用いることができる。このN-末端メチオニン付加グリセンチンはつぎのアミノ酸配列で示される。

Met-Arg-Ser-Leu-Gln-Asp-Thr-Glu-Glu-Lys-Ser-Arg-Se
r-Phe-Ser-Ala-Ser-Gln-Ala-Asp-Pro-Leu-Ser-Asp-Pro-
Asp-Gln-Met-Asn-Glu-Asp-Lys-Arg-His-Ser-Gln-Gly-Th
r-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-
Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Ly
s-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala

【0017】これらのグリセンチンまたはN-末端メチオニン付加グリセンチンはその対応するDNA配列の遺伝子を用いて遺伝子工学的手法によって、または合成法によって製造することができる。この遺伝子工学的手法の一例としては、本発明者らの発明に係る特開平4-3
64199号公報において開示され方法が挙げられる。

【0018】以下に実施例および製剤例によって本発明をさらに詳細に説明するが、これらはすべて本発明を説明するためのものであって、本発明を限定するものではない。

【0019】

【実施例】

実施例1

この実施例は、グリセンチン、グルタミンをそれぞれ単独投与した場合、およびグリセンチンとグルタミンの両者を投与した場合に、非投与の場合と比較して、損傷をうけた実験動物の腸管が如何なる回復を示すかを明らか

にするためのものである。この実施例では、SD系雄性ラット(体重200g)41頭を5群に分け、第一群(8頭)はMTX非投与対照群、第二群(9頭)はMTX投与対照群、第三群はグリセンチン単独投与群、第四群(8頭)はグリセンチンおよびグルタミン投与群、第五群(8頭)はグルタミン単独投与群とした。これらのラットを個別ケージで飼育し、水に溶解したエレンタル^(R)(森下ルセル(株)の成分栄養剤)を一日あたり一頭につき1.5g給餌した。なお、MTXはメソトレキセート(N-[4-[(2,4-ジアミノ-6-アブテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル)レーグルタミン酸の略号である。第二群については給餌開始の8日後から一日当たり1.0mg/kgのMTXを一日1回3日間腹腔内に投与した。第三群については給餌開始と同時に1頭につき一日当たり200μgのグリセンチンを2回に分けて毎日皮下に投与し、さらに給餌開始の8日後からはグリセンチンとともに1.0mg/kgのMTXを一日1回3日間腹腔内に投与した。第四群については給餌開始と同時に1頭につき一日当たり200μgのグリセンチンを2回に分けて毎日皮下に投与し、また一日当たり1.2gのグルタミンを2回に分けて毎日経口投与し、さらに給餌開始の8日後からはグリセンチンおよびグルタミンとともに1.0mg/kgのMTXを一日1回3日間腹腔内に投与した。第五群については給餌開始と同時に1頭につき一日当たり1.2gのグルタミンを2回に分けて毎日経口投与し、さらに給餌開始の8日後からはグルタミンとともに1.0mg/kgのMTXを一日1回3日間腹腔内に投与した。上記第一～第五群の試験動物についてMTX投与終了の翌日、放血死させ、トライツ翻帯から回盲部までを摘出し、管腔内を生理食塩水で洗浄した。腸管に1.0gの錐を負荷した状態で全長を2等分して上部を空腸、下部を回腸とし、粘膜をスライドガラスで擦過して重量を測定した。回腸粘膜の重量についての第一～第五群の試験動物のデータは表1に、また空腸粘膜の重量についての第一～第五群の試験動物のデータは表2に示す。

【0020】

【表1】

表1

動物数	第一群	第二群	第三群	第四群	第五群
	8	9	8	8	8
回腸粘膜平均重量(g)	0.721±0.029	0.382±0.015	0.407±0.020	0.453±0.027	0.387±0.010

第四群の平均重量は第二群に対して有意水準5%で有意である。

【0021】

【表2】

表 2

	第一群	第二群	第三群	第四群	第五群
動物数	8	9	8	8	8
空腸粘膜平均重量(g)	1.454±0.070	0.829±0.017	0.871±0.022	1.030±0.023	0.893±0.042

第四群の平均重量は第二群に対して有意水準0.5%で有意である。

【0022】上記した試験の結果ラットにMTXを投与することにより回腸では53%、空腸では57%までの粘膜重量の減少が見られた。この実験から、グリセチン投与群は空腸および回腸で粘膜重量に回復傾向を示し、グルタミン投与群では空腸で粘膜重量に回復傾向を示すことが分かった。そしてグリセチンとグルタミンを併用すると空腸と回腸のいずれにおいても有意な回復が見られ、両者の単独投与で得られる効果から予想される相加効果をはるかに越える相乗的効果が得られることが分かる。

【0023】実施例2

この実施例は、グリセチン、グルタミンをそれぞれ単独投与した場合、およびグリセチンとグルタミンの両者を投与した場合に、非投与の場合と比較して、損傷をうけた実験動物の腸管がその粘膜中に如何なる量のDNAを保持するかを測定することにより腸管の損傷からの回復傾向を明らかにするためのものである。この実施例では、SD系雄性ラット（体重200g）33頭を四群に分け、第一群（9頭）は対照群、第二群（8頭）はグリセチン単独投与群、第三群（8頭）はグリセチンおよびグルタミン投与群、第四群（8頭）はグルタミン単独投与群とした。これらのラットを個別ケージで飼育し、水に溶解したエレンタール(R)を一日あたり一頭につき1.5g給餌した。第一群については給餌開始の8日後から一日当たり1.0mg/kgのMTXを一日1回3日間腹腔内に投与した。第二群については給餌開始と同時に1頭につき一日当たり200μgのグリセチンを2回に分けて毎日皮下に投与し、さらに給餌開始の8日後からはグリセチンとともに1.0mg/kgのMTXを一日1回3日間腹腔内に投与した。第三群については給餌開始と同時に1頭につき一日当たり200μgのグリセチンを2回に分けて毎日皮下に投与しまた一日当たり1.

2gのグルタミンを2回に分けて毎日経口投与し、さらに給餌開始の8日後からはグリセチンおよびグルタミンとともに1.0mg/kgのMTXを一日1回3日間腹腔内に投与した。第四群については給餌開始と同時に1頭につき一日当たり1.2gのグルタミンを2回に分けて毎日経口投与し、さらに給餌開始の8日後からはグルタミンとともに1.0mg/kgのMTXを一日1回3日間腹腔内に投与した。上記第一～第四群の試験動物についてMTX投与終了の翌日、放血死させ、トライツ韧帯から回盲部までを摘出し、管腔内を生理食塩水で洗浄した。腸管に1.0gの錐を負荷した状態で全長を2等分して上部を空腸、下部を回腸とし、粘膜をスライドガラスで擦過して取り出した。空腸および回腸部位の粘膜はそれぞれ2.0mlおよび1.0mlのリン酸緩衝生理食塩水に懸濁し、氷冷下超音波破碎機で30秒間処理してホモジナイズした。ホモジネートは、同緩衝液で5倍希釈してDNAの定量に用いた。上記した操作によって得られた試料0.1mlに、0.9mlの0.1Mトリス塩酸緩衝液pH8.8を加え、予め同トリス緩衝液にて1.0mg/mlの濃度に調製したリボヌクレアーゼ タイプI-A（シグマ社）を20μl加えて50℃で1時間反応させた。蒸留水にて調製した20μg/mlの臭化エチジウム溶液を1ml加え、波長365nmの紫外線で励起したときの波長590nmの蛍光を測定した。1.0から1.00μg/mlの既知濃度DNAを用いて作成した検量線から、試料中のDNA濃度を求め回腸および空腸粘膜のDNA量を算出した。DNA濃度はJ. Lab. Clin. Med., (1972) 80, 598-602に記載された方法に準じて求めた。回腸粘膜のDNA量についての第一～第四群の試験動物のデータは表3に、また空腸粘膜のDNA量についての第一～第四群の試験動物のデータは表4に示す。

【0024】

【表3】

	第一群	第二群	第三群	第4群
動物数	9	8	8	8
回腸粘膜DNA量(mg)	1.306±0.069	1.370±0.126	1.648±0.146	1.364±0.092

第三群のDNA量は第一群に対して有意水準5%で有意である。

【0025】

【表4】

表 4

	第一群	第二群	第三群	第4群
動物数	9	8	8	8
空腸粘膜 DNA量(mg)	3.372±0.164	3.820±0.185	4.696±0.198	3.954±0.242

第三群のDNA量は第一群に対して有意水準0.5%で有意である。

【0026】この実験からグリセンチン投与群およびグルタミン投与群では空腸および回腸粘膜におけるDNA量はMTX投与群のそれに比較してわずかに高い値を示すが、グリセンチンとグルタミンの併用投与群では、空腸および回腸粘膜におけるDNA量は著しく高い値であることが分かる。

【0027】つぎに本発明の消化器疾患治療剤の製剤例を示す。

製剤例 1

グリセンチン5g、アセチルグルタミン1kg、乳糖2kg、ステアリン酸マグネシウム20g、およびコーンスターチ100gを混合し、この混合物を圧縮し、圧縮した混合物を粉碎し、混合物顆粒を調製した。えられた顆粒を打錠機にかけ、1錠当たりグリセンチン2.5μg、アセチルグルタミン0.5gを含有する錠剤を得

た。この錠剤を腸溶性にするために、錠剤に酢酸セルロースフタレートで腸溶コーティングを施した。

【0028】製剤例 2

グリセンチン1g、グルタミン500g、および乳糖100gを混合し、注射用蒸留水1リットルに溶解し、この溶液を無菌の0.22μmメンブランフィルターで沪過し、無菌的に1mlずつバイアル瓶に分注し、内容物を凍結乾燥して注射用製剤を調製した。

【0029】製剤例 3

グリセンチン1g、グルタミンのジペプチド(L-アラニル-L-グルタミンおよびL-グルタミル-L-アラニンからなるもの)1kgを注射用蒸留水1リットルに溶解し安定剤として亜硫酸水素ナトリウム3gを加え、酢酸でpHを7.0に調節した。ついでこの溶液を無菌の0.22μmメンブランフィルターで沪過し、無菌的にバイアル瓶に分注し、窒素ガスで置換してグリセンチンとグルタミンジペプチドを含む輸液を調製した。